Aus dem Neurologischen Laboratorium der Universität Basel
(Vorsteher: Prof. Rob. Bing)

ÜBER EINEN PHARMAKOLOGISCHEN TEST BEI HYPOTHYREOSE

(Verstärkte Homatropinwirkung)

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

PAUL GUT
aus Bischofszell (Thurgau)

Mit 2 Kurven

Leipzig
Verlag von Johann Ambrosius Barth
1930

Von der Medizinischen Fakultät der
Universität Basel genehmigt auf Antrag von
Professor Robert Bing.

Tag der Promotion: 21. Dezember 1929

Erschien in der „Endokrinologie" Bd. VI 1930

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Druck von August Pries in Leipzig

Aus dem Neurologischen Laboratorium der Universität Basel
(Vorsteher: Prof. Rob. Bing).

Über einen pharmakologischen Test bei Hypothyreose. (Verstärkte Homatropinwirkung).

Von Paul Gut.

Mit 2 Kurven.

Asher (1) hatte 1906 in einer Diskussionsbemerkung zu zwei Referaten von Kraus (2) und Kocher (3) über die Pathologie der Schilddrüse darauf hingewiesen, daß bei Tieren nach Entfernung der Schilddrüse „die Giftwirkung des Atropins auf das Auge außerordentlich viel länger andauert" als vor Entfernung derselben. Er wollte damit einen von Kraus bezüglich der Wirkung auf die Herznerven angeführten „Gegensatz zwischen Atropin und einem Etwas, das in der Schilddrüse enthalten ist", am Auge bestätigen.

Gleichzeitig regte Asher an, diesen „theoretisch interessanten Punkt auch einer praktischen Verwertung" entgegenzubringen im Sinne eines diagnostischen Hilfsmittels bei der Entscheidung, ob eine funktionstüchtige oder funktionsuntüchtige Schilddrüse vorliege.

Eppinger, Falta und Rudinger (4) konnten in Übereinstimmung mit den Beobachtungen von Asher „bei schilddrüsenlosen Hunden mit Pilokarpin nur auffallend geringe Wirkung am Auge erzielen". Sie deuteten diese Tatsache gleichfalls als Hypotonie im Parasympathikus zufolge Hypo- bzw. Athyreoidismus.

Siegert (5) machte 1914 die Angabe, daß Homatropin 1:8000 beim normalen Kinde unwirksam sei, im Gegensatz zum myxödematischen Kinde, wo ausnahmslos eine starke und langdauernde Reaktion erfolge, eine Angabe, die Richter (6) für Säuglinge im Alter unter und wenig über ein Jahr widerlegte mit dem Nachweis, daß auf einen Tropfen einer frischen Homatropinlösung 1:8000 94 Proz. der Säuglinge mit einer gewissen Mydriasis reagieren. Richter untersuchte keine Hypothyreotiker, sondern lediglich euthyreotische Säuglinge.

Einen interessanten und demonstrativen, mit Atropin geprüften Fall benigner, periodischer Hypothyreose hat Bing (7) 1928 mitgeteilt. „Die Herabsetzung von Tonus und Erregbarkeit des parasympathischen Systems im Verlaufe der hypothyreotischen Phasen" wurde dadurch demonstriert, daß 1 Tropfen einer 1 proz. Atropin. sulf.-Lösung (der 14 Tage vor Beginn der Menstruation nach 12 Minuten eine 6—7 Tage lang dauernde Mydriasis hervorgerufen hatte) im Zustand der postmenstruellen Schilddrüseninsuffizienz schon nach 9 Minuten eine Mydriasis von 9—11 Tagen Dauer bewirkte.

Dieser Fall von Bing bildet die Anregung und den Ausgangspunkt für die vorliegenden experimentellen Untersuchungen.

Die ganzen Beziehungen zwischen Thyreoidea, vegetativem Nervensystem und Alkaloidwirkung am Auge schienen uns — sowohl im Sinne der Asherschen Anregung einer praktischen Erfassung in der vorliegenden Form und evtl. Nutzbarmachung zu diagnostischen oder Kontroll-Zwecken wert —, als auch für die theoretische Diskussion fruchtbar, um so mehr, als hier auf ein „Dilemma" (Dietrich Gerhardt [8]) hingewiesen wurde (Hyperthyreoidismus geht mit sympathikotonischen Symptomen einher; aus den zitierten Beobachtungen muß hingegen geschlossen werden, daß das Thyreoideainkret den Parasympathikus tonisiert).

Wir prüften 13 Hypothyreotiker, von denen 9 bereits durch eingehende Untersuchungen von anderer Seite (Merke [9]) als solche charakterisiert und publiziert waren, sowie 26 euthyreote Vergleichspersonen mit folgender Versuchsanordnung und unter Beachtung und Ausschaltung folgender Fehler- und evtl. Gefahrenquellen.

1. Unsere Lösung von Homatropinum hydrobromicum war exacte et recenter paratum und nie älter als eine Woche. Richter hat in größeren Versuchsreihen gezeigt, daß 20 und 35 Tage alte Homatropinlösungen weniger wirksam sind als 1—6 Tage alte. Wir verwendeten für unsere Prüfungen eine $^1/_2$proz. Lösung und möchten sie auch für ähnliche Untersuchungen beim Erwachsenen als praktisch und für den vorliegenden Test zweckmäßig vorschlagen.

Die Atropinmydriasis dauert für diagnostische Zwecke unnötig lange an, zudem wird von ophthalmologischer Seite verlangt (Harman [10]), bei Erwachsenen über 30 Jahren zu diagnostischen Zwecken niemals Atropin, sondern nur Homatropin zu verwenden, welch letzteres

durch Eserin gut bekämpfbar sei. Das (verwendete) razemische Homatropin ist 30mal weniger toxisch als Atropin (Cushny [11]).

Wir konnten mit unserer $^1/_2$proz. Homatropinlösung in allen Fällen maximale Mydriasis über 8,0 mm und Lichtstarre erzielen, sie erschien uns als eine mittlere Konzentration für den beschriebenen Zweck (Erfassung des Antagonismus zwischen Thyreoideainkret und Homatropin) die geeignete zu sein.

Verdünntere Lösungen lassen beim Erwachsenen zu lange auf den Eintritt der (unvollständigen) Mydriasis warten, eine vollständige Mydriasis ist leichter abzulesen als eine Pupillendifferenz nach Dezimillimetern (Richter [6]). Bei konzentrierteren Lösungen würde die Mydriasis unpraktisch lange andauern, es handelte sich für uns jedoch darum, auf einen praktischen Test hinzuarbeiten. Unsere zum Teil von weit her ad hoc klinisch aufgenommenen Patienten konnten nach 48 Stunden wieder entlassen werden. Die Festlegung einer „beim Normalen nicht mehr wirksamen Konzentration" (sondern nur noch beim Hypothyreotiker) führt, wie die Arbeiten von Siegert (5) und Richter (6) zeigen, zu sehr unsicheren und unbrauchbaren Angaben. Richter war bei Säuglingen von der Konzentration 1:1000 ausgegangen; zu ophthalmologischen Zwecken ist allgemein üblich die 1proz. Lösung, Intoxikationen sind mit der letzteren zwar selten, aber immerhin beschrieben worden (Rötth [12]). Häufiger sind solche jedoch bei höheren Konzentrationen beobachtet worden. Sudler (13): 3 Tropfen einer 3proz. Lösung in jedem Auge bewirkten Tachykardie 150, Schwindel, Delirium; Lewis (14): 3proz. Lösung führte bei einer 22jähr. Patientin zu Glaukom. Um im Falle einer Glaukomprovokation (Lindner [15]) gewappnet zu sein und dem für rein diagnostische Maßnahmen doppelt gültigen non nocere nach Möglichkeit zu genügen, hielten wir immer eine $^1/_2$proz. Eserin. salicyl.-Lösung in unmittelbarer Bereitschaft. — Nach Crisp (16) und einem Nachprüfer seiner Angaben soll Homatropin nie bei nüchternem Magen eingetropft werden, da (besonders beim liegenden Patienten) Spuren des Medikamentes via Tränen-Nasenkanal und Nasopharyngealraum immer in den Magen gelangen, dort nüchtern rascher resorbiert werden und Nausea bewirken können. Wir genügten auch dieser Regel.

Bei keinem unserer Fälle konnten irgendwelche Störungen lokaler oder allgemeiner Natur festgestellt werden außer der harmlosen Erschwerung bzw. Verunmöglichung des Zeitunglesens während der Dauer der Mydriasis und Akkomodationslähmung des unter Homatropin stehenden linken Auges.

2. Um eine konstante Tropfgröße zu bekommen, benützten wir dieselbe, vor dem Eintropfen jeweils mehrmals durchgespritzte Normalpipette, die daraufhin geprüft wurde, daß sie genau 20 Tropfen auf 1,0 g erzielte. Von einer Kontrolle der durch die Pipette erzeugten Tropfen auf der chemischen Waage (Richter) nahmen wir Abstand,

da das 1. in Anbetracht anderer, unendlich viel größerer Fehlerquellen höchstens eine Pseudoexaktheit bedeutet, und 2. einen praktischen Test zu einem unpraktischen macht, welcher gar nicht anwendbar wäre im Krankenhaus ohne analytische Waage.

3. Viel mehr Sorgfalt und Aufmerksamkeit verwendeten wir auf die nicht immer sehr einfache Erfüllung der unendlich wichtigeren Forderung, daß der ganze Normaltropfen wirklich in den Bindehautsack kam und dort blieb. Denn eine sehr große Fehlerquelle liegt erstens natürlich im Herausspritzen bzw. Herauspressen eines mehr oder weniger großen Teiles des Tropfens zwischen den Lidern, wenn nach dem Eintropfen dieselben mit blitzartiger Vehemenz brüsk geschlossen bzw. krampfartig zugepreßt werden. Zweitens muß die Flüssigkeitsaufsaugung aus dem Bindehautsack seitens der Tränenröhrchen und des Tränensackes nach Möglichkeit reduziert bzw. konstant gehalten werden.

Wir sind folgendermaßen verfahren: Nach entsprechender Orientierung des stets liegenden Patienten haben wir rasch in den Bindehautsack des linken Auges den Normaltropfen gebracht unter Festhaltung und langsamem Nachlassen der Lider durch eine Assistenz, wodurch der Musc. orbicularis oculi an seiner brüsken Kontraktion gehindert wurde. Durch allzu langsames Arbeiten und besonders durch langes Aufsperren der Lider würde zufolge Provokation einer verstärkten Tränensekretion eine neue Fehlerquelle entstehen durch stärkere Verdünnung der instillierten Homatropinlösung seitens der vermehrten Tränenflüssigkeit. Denn bei derselben absoluten Homatropinmenge müßte unter stärkerer Verdünnung die Resorption bzw. Diffusion leiden zufolge kleinerer Konzentrationsdifferenz (Gefälle), ganz abgesehen von den mit dem erhöhten Tränenabfluß via Tränenröhrchen-Tränensack vermehrt verlorenen absoluten Mengen Medikament. Nach der Instillation wurde der Patient aufgefordert, nicht zu blinzeln, und daraufhin beobachtet. Denn das Blinzeln fördert den Abfluß der im Bindehautsack befindlichen Flüssigkeit per vias naturales dadurch, daß der Musc. orbic. oculi bei jedem Lidschlag den Tränensack erweitert, wodurch die Tränenflüssigkeit vermehrt angesogen wird.

4. Wir untersuchten bei mittlerer Zimmerhelligkeit, an welche die Patienten adaptiert waren, und bei der die Ausgangsgröße der Pupillen, bei Blick in die Ferne neque Konvergenzreaktion der Pupillen, mit dem Haabschen Pupillometer gemessen, etwa 3—4,5 mm betrug. Als Vergleich zu dem mit Homatropin behandelten linken Auge ließen wir das rechte Auge unbehandelt. Nach der Eintropfung hielten wir den Patienten unter Kontrolle bis zum Eintritt der maximalen Mydriasis auf mindestens 8,0 mm (oberste Stufe der Haabschen Skala), Notierung in Minuten. Die Lichtstarre wurde mit einer elektrischen Taschenlampe lediglich konstatiert, jedoch nicht nach Minuten aufgeschrieben, da ihre Dauer für unsere praktischen Zwecke nicht wichtig war. Das Ende der Mydriasis (Rückgang der Pupille auf die Ausgangsgröße)

wurde nach Stunden notiert. Diese Stundenwerte sind natürlich nur als grobe Approximativwerte anzusehen. Eine besondere Schwierigkeit liegt darin, den Schluß der Mydriasis nicht in die tiefe Nacht zu bekommen. Es ist dabei in Betracht zu ziehen, daß im Schlaf (parasympathikotonischer Schub) eine starke Miosis eintritt.

Auf die Vermeidung sensibler und psychischer Reize (Sympathikus- und damit Dilatator pupillae-Innervation) wurde besonders geachtet.

5. Zu jedem und jeder Hypothyreoten wurden 2 euthyreote emmetrope (bzw. ungefähr gleich alte) Vergleichspersonen gewählt, die mit ihm oder ihr bezüglich Irisfarbe, Alter (ungefähr) und Geschlecht übereinstimmten, afebril und frei waren von Krankheiten der Augen, der endokrinen Drüsen und des Nervensystems.

Bezüglich Irisfarbe, Alter und Geschlecht sah Richter bei normalen Säuglingen keine Unterschiede in der Reaktion. Er erklärt den von ophthalmologischer Seite beobachteten und geltend gemachten späten Eintritt der Mydriasis bei pigmentreicher Iris (Franceschetti: mündliche Mitteilung, Guist [17]) als Beobachtungsfehler, indem eine dunkle pigmentreiche Iris sich schlecht von der Pupille abhebe, wodurch die Mydriasis schlecht bzw. erst auf voller Höhe erkannt werde. Da wir erst die volle Mydriasis notierten, gilt sein Einwand für uns nicht. Wir möchten ihn überhaupt bezweifeln und uns vielmehr zur Erklärung der langsamen Reaktion der braunen Iris auf Guist stützen: Die (mit Homatropin zu lähmenden) Sphinkterbündel sind in eine Pigmentkapsel eingehüllt, welche ein mechanisches Hindernis bildet für das Eindringen des Medikamentes, zudem ist die pigmentreiche Iris derber und unbeweglicher.

Bei 1. ist der Eintritt, bei 2. der Schluß der Mydriasis registriert. Die (numerierten) Hypothyreosen sind oberhalb der Horizontalen eingetragen, die (gleichfalls numerierten und mit ein und zwei Punkten versehenen) entsprechenden Vergleichspersonen unterhalb derselben.

Diese Darstellung zeigt, daß im großen ganzen die 13 Hypothyreosen bei 1. mehr links (rascherer Eintritt der Mydriasis) sich gruppieren und bei 2. mehr rechts (längere Dauer der Mydriasis) als die möglichst ceteris paribus gewählten Vergleichspersonen.

Gleichzeitig geht aber aus dem Schema hervor, daß es gefährlich und willkürlich wäre, irgendwo eine Grenze zu setzen zwischen „normal" und „hypothyreot". Immerhin ist man versucht, das, was unter 20 Minuten und über 40 Stunden liegt, als typisch für Hypothyreose anzusehen. Unser Material ist überdies klein, weil wir uns auf sichere Hypothyreosen beschränkten. Hyperthyreosen (Basedow) standen uns nicht zur Verfügung, sie würden in unserem Schema möglicherweise bei 1. noch mehr nach rechts rücken und bei 2. noch mehr nach links als die Vergleichspersonen.

Nr.	Name	Alter	Merke	Diagnose	Iris	Mydriasis		Vergleichsperson			
						Beg. (Min.)	Ende (Std.)	a		b	
								Min.	Std.	Min.	Std.
1.	Fredi P.	30	Abb. 1	athyreot. Zwergwuchs, bildungsunfähig	hell-graugrün, zentral etwas bräunl.	15	33	27	29	32	30
2.	Julius H.	17	Abb. 2	hypothyr. Zwergwuchs	rein blau	17	35	24	28	35	30
3.	Ernst Sch.	20	Abb. 4	thyreogen. Kleinwuchs[1])	blau, graugrünlich	24	29	22	27	30	28
4.	Jda M.	30	Abb. 6 u. Fig. 1	endem. Kropf, Myxödem mit kretinoid. Habitus. Als Dienstmädchen erwerbsfähig	rein braun, zart	23	33	34	30	46	32
5.	Leo T.	53	Nr. 21	hypothyr. Kleinwuchs. Körperl. u. geistig. Entwicklungshemmung	graugrün, zentral etwas braun	18	48	28	34	37	35
6.	Emilie H.	45	Abb. 7a	Kretine mit Kropf	rein braun	20	48	47	40	38	36
7.	Selma T.	54	Abb. 7b	Kretine mit Kropf	blaugrün	24	44	28	35	31	32
8.	Marie Sch.	61	Abb. 8a	Kretine mit Kropf links. Anisokorie: Miosis (Sympathikuslähmg.) e struma permagna l. Wir prüft. d. r. Pupille	rein braun	18	46	30	38	34	38
9.	Julie B.	51	Abb. 8b	Kretine ohne Kropf	rein blau	17	44	22	44	23	36
10.	Rosa W.	50	untersucht ohne Publikation	Kretine mit Kropf	blau	28	36	26	37	34	28
11.	Anna M.	50	untersucht ohne Publikation	Kretine ohne Kropf	blaugrün, zentral, etwas braun	22	41	28	37	32	28
12.	Berta M.	67		Myxödem m. kretinisch. Habitus, hypothyreot. Kleinwuchs	blau	19	38	30	28	22	42
13.	Marie F.	32		Myxödem	blau	16	44	25	28	20	32

[1]) Kachexia strumipriva mit 11 Jahren (außerhalb Basel operiert), durch Implantation und Schilddrüsenmedikation gebessert. Steht andauernd unter Thyroxintabletten, ein Aussetzen derselben experimenti causa verbot sich uns bei dem nunmehr arbeitsfähigen Jüngling. Homatropinreaktionszeiten auffallend normal.

Bei allen Patienten mit Schilddrüsenstörungen, die in einer Klinik liegen, oder für einige Tage auf eine Beobachtungsstation aufgenommen werden (z. B. zur Grundumsatzbestimmung, Temperaturkontrolle, Skelettaufnahme usw.) kann die vorgeschlagene Homatropinprüfung angewendet werden.

Einen Parallelismus zwischen Grundumsatzveränderung und Homatropinwirkung konnten wir nicht feststellen. Daß die Homatropinprüfung die Bedeutung der Grundumsatzbestimmung (Merke) und der röntgenologischen Skelettaufnahme (Wieland) erhalte, möchten wir vorläufig bezweifeln. Wenn Merke für die Grundumsatzbestimmung bei Schilddrüsenerkrankungen Robert Mayer zitiert: „Eine einzige Zahl hat mehr wahren und bleibenden Wert als eine kostbare Bibliothek voll Hypothesen", so können wir das cum grano salis auch für die Homatropinprüfung tun.

Von vornherein störend wirken jedoch immerhin die aufgezählten Fehlerquellen und der Umstand, daß es schwierig ist, für den nicht manifest Hypothyreoten eine „Norm" anzugeben, da die individuelle Pupillenreaktion offenbar an sehr viele, nicht exakt faßbare und zum Teil unbekannte Determinanten gebunden ist. Die Streuung der Normalen ist groß und überschneidet sich mit der Streuung unserer manifest Hypothyreoten. Zudem hat Richter beim normalen Säugling exakt nachgewiesen, daß dasselbe Individuum nach 8 und 14 Tagen auf dieselbe Lösung ganz verschieden reagieren kann.

Unser Material ist auch zu klein, um etwas Exaktes aussagen zu können über die Differenz zwischen brauner und blauer Iris, zwischen Jugend und Alter. Es erlaubt auch nicht die Regel aufzustellen, daß im allgemeinen die rascher eintretende Mydriasis auch länger andauert (Parasympathikushypotonie?). Nach der Begründung von Guist für die langsamere Reaktion der braunen Iris wäre im übrigen anzunehmen, daß, wenn die Mydriasis einmal eingetreten ist, sie auch länger andauert infolge Festhaltung des Medikamentes und schlechter Beweglichkeit der Iris.

Zur Erklärung der verstärkten Atropin- und Homatropinwirkung bei Hypothyreosen ist bisher allgemein eine Parasympathikushypotonie angenommen worden. Bennhold und Hauptstein (18) verneinten die Frage: „Kann die Pupille als Indikator des Gleichgewichtszustandes im vegetativen Nervensystem angesehen werden?" Sie prüften die Pupillenreaktion auf ein ausbalanciertes, beim Normalen wirkungsloses Gemisch von antagonistisch wirkenden Giften (Kokain-Pilokarpin) bei Thyreotoxikosen und Obstipatio spastica, ohne eindeutige Resultate zu erhalten. Von 15 Thyreotoxikosen reagierten 9 mit Miosis und keine einzige mit Mydriasis (zu erwarten wäre, daß die mit ausgesprochen sympathikotonischen Symptomen einhergehende Thyreotoxikose die Kokainwirkung am Auge begünstigen würde). Nach den zwei Autoren gibt die Reaktion der Pupille (auf das ausbalancierte Gemisch) keinen

Anhaltspunkt für den Erregbarkeitszustand im gesamten vegetativen Nervensystem.

Fracassi (19) hat ins Kaninchenauge Endothyreoidin und Parathyreoidin eingetropft, ohne irgendeine Reaktion bewirken zu können. Die Erklärung dafür kann unseres Erachtens in der schlechten Resorbierbarkeit und Passage dieser hochmolekularen Eiweißverbindungen gesucht werden.

Denn Poos (20), welcher pharmakologische und physiologische Untersuchungen an isolierten Irismuskeln anstellte, bekam mit Thyreoglandol eine Erregung des (parasympathischen!) Sphinkter. Diese Feststellung von Poos erklärt die angeführten, scheinbar mit der Klinik nicht in Einklang stehenden Resultate von Bennhold und Hauptstein und ebenso unsere eigenen. Denn wenn Thyreoglandol den Sphinkter erregt, so ist bei einem Manko desselben (Hypothyreose) dieser leichter und länger zu lähmen mit Homatropin.

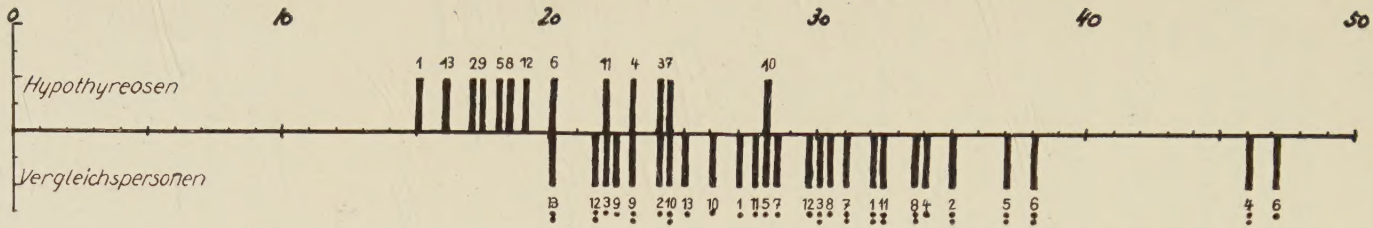
Im Gegensatz dazu haben Kraus und Friedenthal (21) beobachtet, daß „Kaninchen bei intravenöser Injektion von in künstlichem Serum aufgenommenem Schilddrüsensaft fast regelmäßig Erweiterung der Lidspalte und Hervortreten des Bulbus, Retraktion der Membrana nicticans und auch Erweiterung der Pupille bekommen". Diese Erscheinungen wurden auf „Erregung der vom Halssympathikus innervierten glatten Muskulatur des Auges" bezogen.

Eppinger, Falta und Rudinger (4) gelang es, „sowohl bei normalen wie bei schilddrüsenlosen Hunden durch fortgesetzte Behandlung mit Schilddrüsensaft bzw. Schilddrüsenpräparaten Adrenalinmydriasis zu erzeugen" nach Applikation von Adrenalin in einer Form, in der es beim normalen Hund unwirksam ist. Hier liegt also eine Sensibilisierung des Sympathikus durch Thyreoidea vor, so daß das vorher unwirksame instillierte Adrenalin jetzt, während des durch Thyreoidea bewirkten erhöhten Erregungszustands des Sympathikus, mydriatisch wirkte. Dasselbe zeigte beim Kaninchen Pitfield (22).

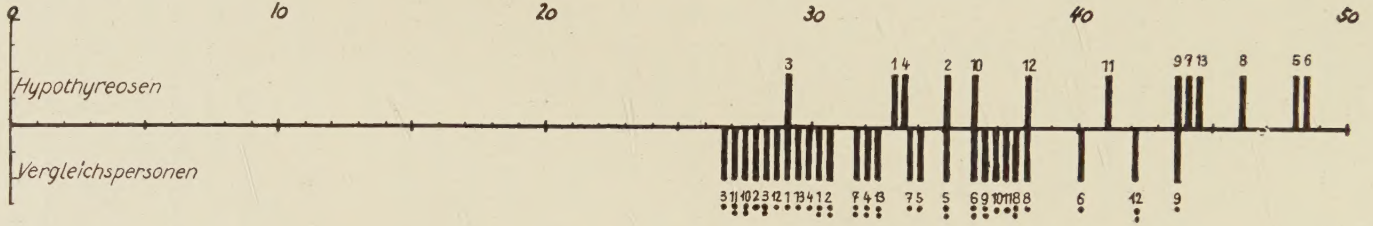
Aus dem ganzen „Dilemma" all dieser experimentellen Beobachtungen und klinischen Erfahrungen gibt es unseres Erachtens nur einen Ausweg: Die Annahme eines polyvalenten Schilddrüseninkretes resp. von Partialhormonen, welche sowohl auf Sympathikus als auch auf Parasympathikus wirken, und zwar in wechselndem Grade. Die zu den verschiedenen Experimenten benützten Präparate enthielten möglicherweise verschiedene Mengen von Partialhormonen.

Klinische und experimentelle Erfahrungen sprechen dafür, daß beim A- und Hypothyreoidismus der Erregungszustand sowohl im Sympathikus als auch im Parasympathikus herabgesetzt ist.

Am Auge ist durch den Schilddrüsenausfall der Tonus des Parasympathikus mehr herabgesetzt als der des Sympathikus. Am Darm zeigt sich bei Schilddrüsenunterfunktion der Tonusabfall gleichfalls im Parasympathikus in Form von Tendenz zu Darmträgheit. Atropin



Kurve 1. Beginn der Mydriasis nach Minuten.



Kurve 2. Ende der Mydriasis nach Stunden.

müßte also beim Hypothyreotiker auch auf den Darm vermehrt (rascher und länger) lähmend wirken.

Zur pharmakologischen Wirkung des Homatropins führt Macht (23) auf Grund von Versuchen an überlebenden glatten Muskelzellen an, daß die Homatropinmydriasis nicht allein durch Parasympathikuslähmung, sondern auch durch direkten erschlaffenden Einfluß auf die Muskelzellen zustande komme. Diese direkte Muskelkomponente in der Homatropinwirkung muß beim Hypothyreotiker mit seiner allgemeinen Muskelhypotonie gleichfalls verstärkt ausfallen.

Ebenso wird die Giftwirkung natürlich begünstigt durch die allgemeine Stoffwechselträgheit und die Senkung aller vitalen Funktionen des Hypothyreotikers. Seine ganze Zirkulationsschwäche führt vielleicht auch zu einem verminderten Flüssigkeitswechsel im Auge und damit zu einem verminderten Abtransport des Giftes.

In eben diesem Sinne kann geltend gemacht werden die von Magitot und Bailliart (24) nach Verletzung der parasympathischen Fasern nachgewiesene Verringerung der reflektorischen Tränensekretion. Denn beim Hypothyreotiker würde durch Parasympathikushypotonie und entsprechende Tränenverringerung das instillierte Homatropin weniger verdünnt und durch entsprechend größeres Konzentrationsgefälle am Erfolgsorgan rascher und in größerer Menge wirksam als beim Normalen. Dieselben Autoren zeigten, daß Sympathikus und Parasympathikus auf den Eiweißgehalt des Kammerwassers einen Einfluß ausüben. Ihre angeführten Resultate sind jedoch nicht eindeutig.

Vielleicht befördert das Thyreoideainkret resp. ein beim Hypothyreotiker reduziert vorhandenes Partialhormon den Abbau des toxischen Homatropins zu unwirksamen Substanzen (Tropin und Mandelsäure). Starkenstein, Rost, Pohl (25), Lewin (26).

Die einfachste und zwangloseste Erklärung für unsere Resultate ist und bleibt jedoch die Annahme einer Parasympathikushypotonie am Auge, insbesondere an der Iris, des Hypothyreotikers.

Zusammenfassung.

1. Bei 13 charakteristischen Hypothyreosen bewirkte ein Tropfen einer frischen $^1/_2$proz. Homatropinum hydrobromicum-Lösung im allgemeinen eine rascher eintretende und länger andauernde Mydriasis als bei 26 ceteris paribus gewählten, euthyreoten Vergleichspersonen.

2. Dieser Befund stimmt überein mit Resultaten des Tierexperimentes und mit bisher vereinzelten Beobachtungen am Menschen.

3. Die bessere Atropin- und Homatropinwirkung wird erklärt durch Parasympathikushypotonie am Auge des Hypothyreotikers. Sie stützt die Annahme von Partialhormonen im Thyreoideainkret.

4. Ein Parallelismus zwischen Gasstoffwechselveränderung und Homatropinwirkung bei Hypothyreosen besteht nicht.

5. Die Differenzen in der Homatropinmydriasis zwischen Euthyreotiker und Hypothyreotiker sind nicht markant genug, um schon heute und auf Grund des vorliegenden Materials einen sicheren „Homatropintest für Hypothyreosen" aufzustellen.

6. Unter Beachtung der Fehlerquellen und der großen Streuung in der Mydriasis der „Normalen" kann die Homatropinprüfung jedoch gleichzeitig mit der Gasstoffwechseluntersuchung zur Charakterisierung der Hypothyreosen verwendet werden. Besonders interessant wäre die periodische Prüfung von Fällen periodischer Hypothyreose.

7. Irgendwelche lokalen oder allgemeinen Schädigungen sind bei der vorgeschlagenen Homatropinprüfung nicht beobachtet worden.

Literatur.

1. Asher, L.: Verh. D. Kongr. inn. Med. Wiesbaden 1905, **23,** 118. — 2. Kraus: Verh. D. Kongr. inn. Med. Wiesbaden 1906, **23,** 23. — 3. Kocher: Verh. D. Kongr. inn. Med. Wiesbaden 1905, **23,** 59. — 4. Eppinger, H., W. Falta und C. Rudinger: Zeitschr. f. klin. Med. 1908, **66,** 1. — 5. Siegert: Verh. d. 30. Versammlg. Ges. Kinderhk. in Wien 1913, S. 307. — 6. Richter, G.: Arch. Kinderhk. 1922, **71,** 81. — 7. Bing, R.: Endokrinologie 1928, **2,** 321. — 8. Gerhard, D.: Verh. Kongr. inn. Med. Wiesbaden 1906, **23,** 132. — 9. Merke, F.: D. Zeitschr. f. Chir. 1928, **210,** 36. — 10. Harman, H. B.: Zentralbl. ges. Ophth. 1920, **3,** 313. — 11. Cushny, A. R.: Zentralbl. ges. Ophth. 1921, **4,** 236. — 12. Rötth, A.: Zentralbl. ges. Ophth. 1923, **9,** 449. — 13. Sudler, M. T.: Zentralbl. ges Ophth. 1920, **2,** 230. — 14. Lewis, Wm. W.: Zentralbl. ges. Ophth. 1923, **8,** 394. — 15. Lindner: Zentralbl. ges. Ophth. 1926, **16,** 410. — 16. Crisp, Wm. H.: Zentralbl. ges. Ophth. 1926, **16,** 857. — 17. Guist: Zentralbl. ges. Ophth. 1922, **6,** 77/78. — 18. Bennhold, H., und P. Hauptstein: Zentralbl. ges. Ophth. 1929, **20,** 689. — 19. Fracassi, G.: Zentralbl. ges. Ophth. 1923, **8,** 459. — 20. Poos, Fr.: Zentralbl. ges. Ophth. 1929, **20,** 133. — 21. — Kraus und Friedenthal: Verh. D. Kongr. inn. Med. Wiesbaden 1905, **23,** 46. — 22. Pitfield, R. L.: Zentralbl. ges. Ophth. 1927, **17,** 264. — 23. Macht, D. J.: Zentralbl. ges. Ophth. 1923, **8,** 177. — 24. Magitot und Bailliard: Zentralbl. ges. Ophth. 1928, **19,** 397. — 25. Starkenstein, Rost und Pool: Toxikologie. Urban & Schwarzenberg, 1929, S. 419. — 26. Lewin, L.: Gifte und Vergiftungen. Georg Stilke, Berlin 1929.

An dieser Stelle danke ich Herrn Prof. Bing für die Anregung und Unterstützung der vorliegenden Arbeit, ebenso danke ich für seine Ratschläge Herrn Dr. Franceschetti. Für entgegenkommende Überlassung der Patienten danke ich den Herren Prof. Henschen, P.D.Dr. Merke, Dr. A. L. Vischer in Basel sowie Dr. Berger und Dr. Seelig in Liestal.